
Academia de Ciência e Tecnologia

EDUARDO HORTOLAN

**ALTERAÇÕES QUANTITATIVAS PLAQUETÁRIA:
REVISÃO DA LITERATURA**

São José do Rio Preto
2017

Resumo

Alterações plaquetárias, tem suas manifestações clínicas, em sua maioria, com início ainda na infância, porém algumas delas só serão diagnosticadas em idades mais avançadas. O presente trabalho tem por objetivo atualizar as informações aos profissionais de saúde bem como aos pacientes. Auxiliando ao melhor diagnóstico e manejo da trombocitopenia e trombocitopenia congênitas. Geralmente cursam com sangramentos, principalmente púrpuras, epistaxe e hemorragias mucocutâneas e gastrointestinais, podendo ocorrer hemorragia intracraniana em alguns casos. O diagnóstico das alterações congênitas plaquetárias não é fácil. As doenças adquiridas, devem ser cuidadosamente excluídas no processo de investigação, uma vez que são comuns. Estabelecendo assim que é hereditária, o modo de herança é útil no diagnóstico diferencial. É importante evidenciar que muitas doenças hereditárias que cursam com trombocitopenia são falsamente diagnosticadas como púrpura trombocitopênica imunológica. Deve-se lembrar que essas alterações plaquetárias são raras e a classificação destes distúrbios é uma tentativa de promover a compreensão dos transtornos e fornecer uma análise abrangente sobre esse tópico. Como terapia, em caso de episódios de pequenos sangramentos, nenhum tratamento é necessário. No entanto, para episódios de hemorragias mais graves, a transfusão plaquetária é o tratamento de escolha.

Palavras-chaves e delimitadores: Trombocitopenia Hereditária; Plaquetas; Plaquetopenia Congênita.

Introdução

As alterações congênitas das plaquetas representam um grupo raro e heterogêneo que abrangem alterações tanto qualitativas quanto quantitativas (Handin RI, et al; 2005). São anormalidades fascinantes, uma vez que possuem uma grande dificuldade diagnóstica e diferentes estratégias de tratamento (Neunert CE; 2007). Na superfície da membrana celular das plaquetas encontra-se uma camada de glicoproteínas que impede a aderência ao epitélio normal, mas induz a aderência a áreas lesadas da parede do vaso, particularmente as células endoteliais lesadas e, até mesmo, a qualquer colágeno exposto na profundidade da parede do vaso. Outrossim, a membrana das plaquetas contém grandes quantidades de fosfolipídios, que desempenham vários papéis de ativação em múltiplas etapas do processo de coagulação sanguínea (Angiollilo, et al; 2010), principalmente através de ligações de receptores às proteínas extracelulares da matriz expostas (colágeno e fator de Von Willebrand (Guyton AC, et al; 2002). Quando as plaquetas entram em contato com a superfície vascular lesada, começam a aumento de volume e emitem numerosos pseudópodos que se irradiam de sua superfície. A aderência das plaquetas ao endotélio ocorre nos locais de dano tecidual através de ligações de receptores às proteínas extracelulares da matriz expostas (colágeno e fator de Von Willebrand) (Guyton AC, et al; 2002). Em desordens plaquetárias causadas por redução no número de plaquetas ou defeitos na função das plaquetas, o sangramento geralmente ocorre imediatamente após alguma lesão, primariamente na pele, membranas mucosas, nasal, dos tratos gastrointestinal e urinário, e geralmente não envolve articulações e músculos (Guyton AC, et al; 2002).

Alterações congênitas são incomuns e às vezes podem ser erroneamente diagnosticadas como alterações adquiridas, que são muito mais frequentemente encontradas na prática clínica (Guyton AC, et al; 2002). O diagnóstico diferencial entre alterações plaquetárias congênitas ou adquiridas é muitas vezes complexo e requer experiência e avaliação da presença de episódios de sangramentos nos antecedentes do paciente ou histórico familiar (D'Andrea G, et al; 2009). Diante do exposto, o presente trabalho tem por objetivo realizar revisão da literatura sobre as alterações

congenitas das plaquetas visando atualizar as informações aos profissionais de saúde e aos pacientes, a fim de melhorar o diagnóstico e manejo da trombocitopenia e trombocitopatias congênitas e conseqüentemente diminuir suas complicações (D'Andrea G, et al; 2009).

Objetivo

Realizar revisão da literatura sobre as alterações congênitas das plaquetas visando atualizar as informações aos profissionais de saúde e aos pacientes, a fim de melhorar o diagnóstico e manejo da trombocitopenia e trombocitopatia congênitas e conseqüentemente diminuir suas complicações.

REVISÃO DA LITERATURA

Origem das plaquetas

Os trombócitos, também denominadas plaquetas, são fragmentos citoplasmáticos anucleados presentes no sangue, formadas na medula óssea a partir dos megacariócitos, pertencentes à série hematopoiética (Angiollilo DJ, et al; 2010 e Kouklakis G, et al; 2007). Os megacariócitos fragmentam-se em plaquetas na medula óssea, quando são espremidos através dos capilares pulmonares, ou logo após penetrarem no sangue. Possuem em seu citoplasma fatores ativos como moléculas de actina e miosina, bem como trombostenina, que pode causar contração das plaquetas; fator estabilizador da fibrina; fator de crescimento, que promove a multiplicação e o crescimento das células endoteliais vasculares, das células musculares lisas vasculares e dos fibroblastos, causando assim crescimento celular para auxiliar no reparo das paredes vasculares lesadas (Angiollilo DJ, et al; 2010).

As plaquetas presentes no organismo humano, 70% estão presentes na circulação e 30% no baço, permanecendo na circulação durante uma média de dez dias, quando são retiradas pelas células reticuloendoteliais do baço e do fígado. Diretamente envolvidas em diversas patologias importantes, sejam estas síndromes ou quadros trombóticos (Kouklakis G, et al; 2007). Apesar de sua aparência simples no esfregaço de sangue periférico, onde se mostram como fragmentos citoplasmáticos de aspecto granular, as plaquetas possuem uma estrutura discóide complexa (Kouklakis G, et al; 2007). Sua estrutura interna é dividida em quatro zonas:

1- Zona periférica - essa região inclui as membranas externa e interna (trilaminar) e estruturas estreitamente associadas, como o sistema de canais conectados à superfície, denominado sistema canalicular aberto (SCA). O SCA é responsável pela troca de moléculas com o meio externo, na qual ocorre uma significativa liberação de diversas moléculas após a ativação das plaquetas (secreção plaquetária). De acordo com a literatura, essa reação de liberação de conteúdo dos grânulos ocorre sem lise celular e com manutenção da integridade da membrana, apesar de haver mudanças nas suas características. A membrana da plaqueta é rica em glicoproteínas, que servem como alvos

para as reações de adesão, ou como receptores, desencadeando a ativação plaquetária. Na zona periférica se encontram também os fosfolipídeos de membrana, importantes para a coagulação, visto que proporcionam a superfície sobre a qual agem e/ou serão ativados alguns de seus fatores. Esses fosfolipídeos servem também como substrato para a produção de ácido araquidônico e conseqüentemente de tromboxano A₂ (TXA₂), potente agonista da agregação plaquetária e da vasoconstrição. A membrana da plaqueta estimulada por sinais de superfície pode gerar ainda diversos sinais químicos internos (Kouklakis G, et al; 2007).

2- Zona sol-gel – Essa região se encontra abaixo da zona periférica e é composta de:

a) Citoesqueleto, que fornece a sustentação para a forma discóide da plaqueta;

b) Sistema contrátil, que, sob ativação, permite a mudança da forma discóide, o prolongamento de pseudópodos, a contração interna e a liberação dos constituintes granulares.

Os grânulos plaquetários contêm entre de 30% a 50% do conteúdo de proteína total da plaqueta. De forma interessante, o citoesqueleto parece orientar a centralização dos grânulos para a liberação do conteúdo através do sistema canalicular aberto na zona periférica. Esse evento difere da exocitose clássica por células nucleadas, que ocorre diretamente via fusão de grânulos com a membrana plasmática. Apesar da mudança de forma das plaquetas, a literatura supõe que a fusão de membrana seria um evento crítico também para elas. Essa fusão ocorreria através da atividade de uma maquinaria formada por proteínas da superfamília denominadas proteínas NEM-sensíveis ligadas a receptores protéicos (Kouklakis G, et al; 2007).

3- Zona de organelas – Essa região consiste basicamente de:

a) grânulos alfa, que contêm proteínas adesivas, fator de von Willebrand (FvW), trombospondina, vitronectina, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator IV plaquetário, fatores da coagulação e inibidor do ativador plasminogênio;

b) grânulos densos, que contem trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP), serotonina e cálcio;

c) componentes celulares, tais como lisossomos e mitocôndrias, que além de conter ATP e ADP também participam dos processos metabólicos da plaqueta e armazenam enzimas e outras moléculas críticas para a função plaquetária (Kouklakis G, et al; 2007).

4- Sistema membranar – Essa zona inclui o sistema tubular denso, onde se encontra concentrado o cálcio, importante para desencadear os eventos contráteis, e os sistemas enzimáticos, envolvidos na produção de síntese de prostaglandinas (Kouklakis G, et al; 2007).

Fisiologia

As plaquetas secretam grande quantidade de ADP e suas enzimas sintetizam tromboxano A₂, que atuam sobre as plaquetas vizinhas, ativando-as também, e a viscosidade dessas plaquetas adicionais propicia sua aderência às plaquetas originalmente ativadas. Dessa forma, qualquer lugar de ruptura, seja um vaso sanguíneo, a parede vascular ou os tecidos extravasculares lesados induzem a ativação de um número cada vez maior de plaquetas, que atraem mais e mais plaquetas adicionais, com a consequente formação de um tampão plaquetário. A princípio é um tampão frouxo, porém geralmente satisfatório para bloquear a perda de sangue se a lesão vascular for pequena. Entretanto, se houver grande ruptura, é necessária a formação de coágulo sanguíneo além do tampão plaquetário para deter o sangramento (Angiollilo DJ, et al; 2010).

O sistema hemostático é intrinsecamente responsável pela manutenção do fluxo sanguíneo e da integridade vascular, visto que é capaz de formar um tampão sobre uma superfície danificada do endotélio vascular quando este sofre uma injúria (Kouklakis G, et al; 2007). Desta forma, as plaquetas têm importante papel na homeostasia sanguínea normal ao interromper o sangramento imediatamente após lesões através de quatro mecanismos diferentes fundamentais: adesão, agregação, secreção e expressão de atividade pró-coagulante (Kouklakis G, et al; 2007).

Na presença de dano vascular as plaquetas aderem ao tecido conectivo e, particularmente quando o dano ocorre em veias com baixa taxa de cisalhamento, ao colágeno subendotelial, fibronectina e laminina. Por outro lado, quando o dano ocorre em regiões com alta taxa de cisalhamento, a adesão plaquetária requer a presença de fator de Von Willebrand subendotelial (FvW) e receptores específicos de plaquetas como o complexo glicoproteína Ib/IX/V (GPIb/IX/V) (D'Andrea G, et al; 2009).

Em qualquer caso, seguindo a adesão inicial, as plaquetas se agregam para completar a formação de um tampão hemostático sólido. A agregação plaquetária requer estímulo por agonistas como o ADP, trombina, colágeno ou epinefrina, assim como a presença de íons cálcio ou magnésio e proteínas

específicas do plasma (fibrinogênio, FvW, e o complexo glicoproteína IIb/IIIa). O estímulo plaquetário resulta na geração de segundo mensageiros intracelulares que devolvem o estímulo para a superfície plaquetária expondo sítios de ligação protéica na GPIIb/IIIa (D'Andrea G, et al; 2009).

O fibrinogênio (ou FvW) então liga-se a GPIIb/IIIa e a ligações cruzadas plaquetárias adjacentes para produzir agregados de plaquetas, seguindo a secreção plaquetária e elaboração de atividade plaquetária pró-coagulante (D'Andrea G, et al; 2009).

Em desordens plaquetárias causadas por redução no número de plaquetas, ou defeitos na função das plaquetas, o sangramento geralmente ocorre imediatamente após alguma lesão, primariamente na pele, membranas mucosas, nasal, dos tratos gastrointestinal e urinário, e geralmente não envolve articulações e músculos (D'Andrea G, et al; 2009).

Alterações congênitas são incomuns e às vezes podem ser erroneamente diagnosticadas como alterações adquiridas, que são muito mais frequentemente encontradas na prática clínica. O diagnóstico diferencial entre alterações plaquetárias congênitas ou adquiridas é muitas vezes complexo e requer experiência e avaliação da presença de episódios de sangramentos nos antecedentes do paciente ou histórico familiar (D'Andrea G, et al; 2009).

ALTERAÇÕES QUANTITATIVAS

Síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS)

A Síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS) é uma rara doença autossômica recessiva, com incidência de 1 caso para cada 500.000 a 1.000.000 na população mundial, e curiosamente é mais prevalente na região norte de Porto Rico, onde é observada uma incidência de 1 para 1.800 (Hurford MT, et al; 2008 e Ware J, et al; 2000).

É caracterizada pela tríade albinismo oculocutâneo (é o nome de um grupo de doença caracterizada pela ausência parcial ou total de melanina), tendência aumentada ao sangramento secundário a disfunção plaquetária, e complicações sistêmicas associadas ao acúmulo lipossomal de lipofucsina (Hurford MT, et al; 2008 e Ware J, et al; 2000).

Há relatos de complicações como falência renal, cardiomiopatia, fibrose pulmonar, colite granulomatosa, e menos comumente, neutropenia (Hurford MT, et al; 2008). Foi documentada pela primeira vez em 1959 por dois médicos da Tchecoslováquia, Hermansky e Pudlak (Neunert CE, et al; 2007), que descreveram dois adultos albinos na faixa etária de 40 anos com aumento do tempo de sangramento e grave sangramento (Hurford MT, et al; 2008). Pacientes com HPS geralmente apresentam facilidade de formação de equimoses em tecidos moles já na infância precoce, epistaxe, sangramento prolongado após extração dentária, cirurgia e parto, com contagem plaquetária dentro da normalidade. Mulheres podem apresentar sangramento menstrual significativo (Hurford MT, et al; 2008).

O albinismo oculocutâneo é um aspecto característico da desordem, mas varia amplamente em relação ao grau de hipopigmentação assim como a correlação entre a pigmentação retiniana e da pele/cabelos. Assim como outras formas de albinismo, os pacientes apresentam redução da acuidade visual, e exibem nistagmo horizontal, algumas vezes com componente rotatório (Hurford MT, et al; 2008).

A síndrome compreende oito desordens autossômicas recessivas conhecidas (HPS1 a HPS-8), com amplo espectro de fenótipos e genótipos. O

subtipo HPS-1 é o mais comum, representado por uma mutação no cromossomo 10, sendo o mais grave, com maior risco de sangramento, fibrose pulmonar e colite granulomatosa (Neunert CE, et al; 2007 e Hurford MT, et al; 2008). O subtipo HPS-4 é o único que se aproxima do HPS-1 em grau de severidade. Os outros subtipos são raros e parecem ser formas mais brandas, com pequeno risco de doença pulmonar restritiva (Hurford MT, et al; 2008). A neutropenia crônica com infecções recorrentes tem sido descrita em algumas crianças com HPS-2 (Lee ACW, et al; 2008).

HPS é um subtipo de deficiência de armazenamento de plaquetas (storage pool deficiency - SPD), especificamente, δ -SPD. A SPD é caracterizada por baixo conteúdo de grânulos α plaquetário, grânulos δ (densos), ou ambos. Os grânulos densos estocam ADP, ATP, cálcio e serotonina, que desencadeiam a resposta de agregação secundária de plaquetas. Esta desordem é associada a diátese hemorrágica e aumento do tempo de sangramento (Hurford MT, et al; 2008).

Testes de função plaquetária geralmente demonstram uma agregação plaquetária primária normal em resposta ao ADP e a epinefrina. No entanto, a resposta secundária está diminuída ou totalmente ausente devido à falta de secreção do conteúdo dos grânulos δ (densos), necessário para a agregação plaquetária (Hurford MT, et al; 2008).

Microscopia eletrônica é necessária para observar a deficiência do conteúdo dos grânulos e excluir defeitos de secreção. No entanto, a observação de ausência de conteúdo nos corpos densos e testes de função plaquetária anormais, juntamente com o quadro clínico, são suficientes para confirmar o diagnóstico de HPS (Hurford MT, et al; 2008). A fibrose pulmonar é a complicação mais séria, e geralmente está presente em pacientes na quarta ou quinta décadas de vida, correspondendo a 50% de morbidade. Pacientes com HPS-1 ou HPS-4 possuem maior incidência de fibrose pulmonar, sendo o único tratamento o transplante pulmonar. Um agente antifibrótico de nome Pirfenidone tem mostrado diminuição da progressão da fibrose, mas apenas em pacientes com função pulmonar residual significativa (Hurford MT, et al; 2008).

Complicações gastrointestinais são manifestações importantes na HPS, sendo a colite granulomatosa a mais frequente, podendo estar presente em 10 a 20% dos casos, e se assemelha à Doença de Crohn tanto clinicamente quanto histologicamente. A idade média da manifestação é aos 15 anos, podendo se apresentar com lesões inflamatórias severas. Os sinais e sintomas incluem dor abdominal, diarreia sanguinolenta, e fístula perianal. O envolvimento extra-colônico na HPS é incomum (Lee ACW, et al; 2008).

O diagnóstico definitivo é feito através da demonstração da ausência de grânulos densos na microscopia eletrônica de transmissão (Neunert CE, et al; 2007). Não existe cura conhecida para a HPS. A diátese hemorrágica é a maior preocupação durante cirurgia, extração dentária ou parto, e pode ser tratada com transfusão sanguínea ou de plaquetas (Hurford MT, et al; 2008).

A Desmopressina (DDAVP) pode ser utilizada profilaticamente. Fator recombinante VII ativado (VIIa) também tem sido utilizado com sucesso, reduzindo o tempo de sangramento. É essencial que se evite o uso de aspirina (Hurford MT, et al; 2008). O manejo da colite granulomatosa na HPS é semelhante ao da Doença de Crohn, e consiste em terapia imunomodulatória. Colectomia total tem sido realizada em alguns pacientes com quadro severo (Lee ACW, et al; 2008). Os defeitos de acuidade visual que ocorrem com o albinismo oculocutâneo não podem ser corrigidos, e a própria hipopigmentação torna os indivíduos suscetíveis a danos por exposição solar (Hurford MT, et al; 2008).

Síndrome de Bernard-Soulier (BSS)

A síndrome de Bernard-Soulier (BSS) é uma doença autossômica recessiva de disfunção plaquetária com macrotrombocitopenia (circulação de plaquetas “gigantes”) e sangramento (Balduini CL, et al: 2002).

O sangramento nos pacientes com BSS é desproporcionalmente mais grave que o esperado pela redução plaquetária e é explicado por defeito primário na hemostasia devido à ausência de glicoproteína (GP) Ib/IX/V no receptor de membrana plaquetário (Balduini CL, et al: 2002), sendo esta responsável pela ligação com o VWF no local em que ocorreu a lesão venosa, iniciando a ligação plaquetária. Na ausência de um receptor do VWF funcionando, as plaquetas não conseguem se aderir ao subendotélio vascular (Handin RI, et al; 2005), sendo que o VWF é quantitativamente e qualitativamente normal (Mhaweck P, et al; 2000). A meia-vida plaquetária é menor que o normal (Mhaweck P, et al; 2000) e encontra-se ainda agregação anormal diante da ritocestina (Kouklakis G, et al; 2007).

Foi primeiramente descrita em 1948 por Bernard e Soulier, em um paciente com sangramento severo e macrotrombocitopenia (Neunert CE, et al; 2007 e Cines DB, et al; 2004). Atualmente a BSS é definida como macrotrombocitopenia com defeito quantitativo e/ou qualitativo no complexo GPIb/IX/V da membrana plaquetária (Cines DB, et al; 2004). É estimado que a incidência da doença homozigótica seja de 1 caso para 1.000.000, e de acordo com Hardy-Weinberg a frequência de heterozigotos é estimada em 1 para 500 (Cines DB, et al; 2004), afetando homens e mulheres igualmente e em geral aparece sem histórico familiar de sangramento (Kouklakis G, et al; 2007).

Classicamente, a BSS é descrita como uma doença recessiva e espera-se que os indivíduos heterozigotos sejam portadores assintomáticos, porém tem sido descrito na literatura que muitos heterozigotos tanto da GPIb α , GPIb β ou GPIX apresentam sangramento moderado, macrotrombocitopenia leve e quantidade reduzida do complexo GPIb/IX/V (Cines DB, et al; 2004). A análise genética mostrou uma alta incidência de consanguinidade nas famílias acometidas e muitos indivíduos que foram estudados são homozigotos para a mesma mutação (Handin RI, et al; 2005). Na homozigose a tendência ao

sangramento geralmente é evidente desde a infância precoce, mas a severidade dos sintomas pode variar durante a puberdade e a vida adulta. Além disso, há uma variabilidade de sintomas, até mesmo em uma mesma família. A epistaxe é o sintoma mais comum, com equimoses, menometrorragia, hemorragia gengival e sangramento gastrointestinal também sendo frequentes. Os episódios de sangramento mais graves estão associados a cirurgia, extração dentária, menstruação, parto ou acidentes. Hemorragias fatais são raras, embora a maioria dos pacientes necessitem de transfusão em algum momento (Cines DB, et al; 2004). Na homozigose a contagem plaquetária varia de 10 a $280 \times 10^9/L$, indicando que a trombocitopenia é uma característica variável desta condição. Em contraste a macrocitose plaquetária está sempre presente, com mais de um terço das plaquetas sendo maior que a metade de uma hemácia e algumas maiores que os linfócitos, sendo o tamanho das plaquetas comparável àquele observado nas síndromes MYH9 (Castro HC, et al; 2006).

O exame de medula óssea não tem valor diagnóstico. O tempo de sangramento é frequentemente prolongado, com diferentes níveis de gravidade (Cines DB, et al; 2004). Na heterozigose a contagem plaquetária varia desde níveis muito baixos ($20 \times 10^9/L$) até valores normais (Cines DB, et al; 2004). O diagnóstico pela rotina laboratorial pode ser suspeitado pela presença de agregação (aglutinação) plaquetária pela “alta dose” de ritocestina nos homozigotos. A suspeição do diagnóstico em heterozigotos é mais difícil. A citometria de fluxo para quantificação de glicoproteínas plaquetárias é confirmatório em homozigotos e diagnóstico para heterozigotos se o complexo GPIIb/IX/V está ausente ou muito reduzido (Castro HC, et al; 2006). O tratamento com transfusão plaquetária é efetiva até o desenvolvimento de aloimunização e de anticorpos anti-GPIIb. Alguns pacientes podem responder ao DDAVP. O transplante de células tronco pode fornecer um tratamento definitivo tanto para a BSS quanto para a síndrome de Glanzmann, mas atualmente é uma opção perigosa (Handin RI, et al; 2005).

Síndrome da plaqueta cinzenta (Gray Platelet Syndrome)

A síndrome da plaqueta cinzenta (GPS) ou síndrome da plaqueta α é uma rara desordem da homeostasia primária reconhecida em 1971 e definida por trombocitopenia na diminuição ou ausência de grânulos α (incapacidade de armazenamento), associada a aumento do tamanho plaquetário e tendência a sangramento (Nurden P, et al; 2004 - Drouin A, et al; 2001 e Nurden A, et al; 2007).

O primeiro caso de GPS foi identificado em um garoto que apresentava petéquias, equimoses e trombocitopenia, atribuídos à falta de grânulos α plaquetários (Neunert CE, et al 2007). Embora a GPS seja classificada como uma macrotrombocitopenia, a anisocitose plaquetária está presente, com plaquetas de tamanhos variados (Cines DB, et al; 2004). O gene responsável pela GPS é desconhecido (Cines DB, et al; 2004), assim como seu genótipo exato, porém foram reconhecidas expressões exacerbadas da fibronectina, trombospondina, e metaloprotease-2, todos envolvidos no citoesqueleto. Tem sido identificadas famílias com ambos os padrões de herança, autossômica ou recessiva (Neunert CE, et al; 2007). O defeito básico na GPS parece ser a incapacidade dos megacariócitos em envolver as proteínas secretórias sintetizadas endogenamente para os grânulos α maduros, resultando em uma liberação precoce dos grânulos da célula (Neunert CE, et al; 2007).

O defeito é específico na linhagem megacariocítica e seletiva aos grânulos α . A tendência ao sangramento e a trombocitopenia podem ser atribuídos a diferentes fatores, como a reduzida meia-vida plaquetária, o sequestro de plaquetas pelo baço, e o defeito qualitativo das plaquetas. Para plaquetas de função normal, é essencial ter um sinal de transdução integrado, um condicionamento normal das proteínas, e um citoesqueleto normal (Neunert CE, et al; 2007).

Na GPS todos esses elementos são defeituosos (Mhaweck P, et al; 2000). O esfregaço do sangue periférico mostra plaquetas grandes agranulares de aspecto acinzentado na coloração de Wright-Giemsa (Mhaweck P, et al; 2000). As plaquetas se mostram caracteristicamente cinza após coloração de Romanovsky como resultado do conteúdo anormalmente baixo de grânulos α .

(Drouin A, et al; 2001). As plaquetas na GPS aparecem acinzentadas pela coloração de May-Grünwald-Giemsa, devido às anormalidades dos grânulos α . (Cines DB, et al; 2004). A análise por microscopia imune eletrônica das plaquetas cinzentas confirma que o conteúdo dos grânulos α parece ausente. Os grânulos α são as organelas plaquetárias de armazenamento e guardam proteínas solúveis como o fator de von Willebrand (VWF), fibrinogênio, fator de crescimento derivado de plaquetas e beta tromboglobulina (Neunert CE, et al; 2007 e Drouin A, et al; 2001).

Como as plaquetas não liberam suas proteínas hemostáticas já citadas no sítio de injúria vascular, ocorre a tendência ao sangramento (Cines DB, et al; 2004). A ausência de grânulos α leva a uma diminuição das proteínas plaquetárias, com um aumento correspondente nos níveis plasmáticos das mesmas proteínas. A expressão na superfície das membranas, no entanto, continua normal (Neunert CE, et al; 2007). A agregação plaquetária em resposta ao colágeno e à trombina é reduzida, enquanto que a resposta plaquetária ao ADP e ao AA é normal (Mhaweck P, et al; 2000). Os pacientes com GPS apresentam epistaxe, facilidade na formação de equimoses e sangramento menstrual prolongado. Os sintomas surgem na infância precoce e parecem ser de gravidade leve a moderada. Poucos casos de sangramento severo são encontrados (Mhaweck P, et al; 2000). As manifestações hemorrágicas são em sua maioria mucocutâneas devido a traumas ou cirurgias; no entanto, hematomas e sangramentos intra-articulares tem sido descrito (Mhaweck P, et al; 2000).

Esplenomegalia pode ser identificada no exame físico do paciente e é secundária à mielofibrose e hematopoiese extra-medular (Neunert CE, et al; 2007). Histologicamente o baço mostra congestão com sequestro de plaquetas e hematopoiese extra-medular. Um caso de fibrose pulmonar idiopática foi descrito (Mhaweck P, et al; 2000). A contagem plaquetária varia entre os pacientes com GPS, de $20 \times 10^9/L$ a $160 \times 10^9/L$. Respostas variáveis ao ADP, colágeno e trombina são vistos; entretanto, nenhum padrão de agregação plaquetária pode ser distinguido em pacientes com GPS (Neunert CE, et al; 2007).

O tempo de sangramento é usualmente prolongado, de 10 até mais de 30 minutos, e parece estar relacionado ao grau de trombocitopenia. O tempo de sangramento também está prolongado em pacientes com contagem plaquetária dentro da normalidade, indicando um defeito qualitativo das plaquetas (Mhaweck P, et al; 2000). A avaliação dos megacariócitos e das plaquetas com microscopia eletrônica revela a escassez de grânulos α e de vacúolos onde esses grânulos costumam estar localizados. A avaliação da medula óssea pode exibir mielofibrose, um achado de início precoce na maioria dos pacientes (que permanece estável), acredita-se que seja causada por liberação contínua de fator de crescimento derivado de plaquetas resultando em um acúmulo de colágeno (Neunert CE, et al; 2007 e Nurden AT, et al; 2007).

Síndrome de Chediak-Higashi (CHS)

A síndrome de Chediak-Higashi (CHS) é rara uma doença de herança autossômica recessiva que pode acometer tanto humanos quanto outros mamíferos, caracterizada por albinismo oculocutâneo parcial, sangramento excessivo, infecções bacterianas recorrentes, e a ocorrência de graves disfunções das células derivadas da medula óssea, incluindo uma complicação fatal conhecida como fase acelerada ou síndrome hemofagocítica, envolvendo infiltração multivisceral por linfócitos CD8 T policlonais ativados e macrófagos. (Neunert CE, et al; 2007 - Tardieu M, et al; 2005 e Harris E, et al; 2002). As infecções recorrentes ocorrem pelo acometimento do sistema imune, e os pacientes apresentam grandes grânulos lisossomais presentes em seus leucócitos. (Neunert CE, et al; 2007). A CHS foi primeiramente descrita em 1943 por Beguez-Cesar, Steinbrick em 1948, Chediak em 1953 e Higashi em 1954. (Premalata C, et al; 2006).

É uma desordem de imunodeficiência autossômica recessiva causada por mutações em um único gene caracterizado em 1996 como um gene regulador do tráfico lisossomal (LYST) ou gene CHS1 localizado em 1q42q43. O gene CHS codifica uma proteína chamada reguladora do tráfico lisossomal responsável pela síntese, manutenção do armazenamento e secreção dos grânulos em vários tipos de células. (Premalata C, et al; 2006). Na CHS ocorre um decréscimo do número de grânulos densos e agregação anormal associado a uma tendência ao sangramento, mas com manutenção do número normal de plaquetas (Castro HC, et al; 2006). A doença é comumente detectada em torno de 5 anos de idade, e os pacientes são afetados por frequentes e severas infecções piogênicas da pele, pulmões e trato respiratório, secundário a função anormal dos neutrófilos. (Premalata C, et al; 2006). O grau de hipopigmentação na CHS pode variar e os achados oculares resultam da redução ou ausência de pigmento em todo o olho. O sangramento está associado ao reduzido número de grânulos densos e é normalmente leve a moderado. Infecções recorrentes, predominantemente por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* β -hemolítico, não são incomuns. Achados neurológicos como neuropatias cranial e periférica, degeneração espinocerebelar, e convulsões, estão associados com infiltrados linfocíticos do sistema nervoso. (Neunert CE,

et al; 2007). As manifestações neurológicas surgem em sua maioria em adultos jovens, porém não foram descritas grandes séries de pacientes com esses sintomas pois apenas 10% dos pacientes com CHS apresentam uma forma leve da doença e sobrevivem na infância sem transplante de medula óssea. (Tardieu M, et al; 2005), sendo que a maioria dos pacientes que não se submetem a transplante de medula óssea morrem de síndrome linfoproliferativa (Certain F, et al; 2000).

Aproximadamente 85% dos pacientes com CHS vivenciam a chamada fase acelerada, durante a qual experimentam envolvimento difuso dos órgãos, incluindo disfunção hepática, pancitopenia e baixa imunidade. As manifestações hemorrágicas podem aumentar neste período devido a trombocitopenia e redução da função hepática. (Neunert CE, et al; 2007). As manifestações hematológicas associadas com a CHS refletem a anormalidade dos grânulos densos. O diagnóstico é confirmado pela demonstração de grânulos peroxidase-positivos em diferentes linhas celulares, particularmente os leucócitos polimorfonucleares. O diagnóstico precoce tem sido demonstrado com amniocentese e amostra de vilo coriônico, e por meio de biópsias de couro cabeludo e amostras de sangue para avaliação de neutrófilos e grandes lisossomos. (Neunert CE, et al; 2007).

Síndrome de Paris-Trousseau

A Síndrome de Paris-Trousseau (PTS), uma variante da síndrome de Jacobsen, é uma rara síndrome autossômica dominante caracterizada por trombocitopenia associada a grânulos α gigantes e dismegacariopoiese ao exame da medula óssea (Neunert CE, et al; 2007), e está associada a uma haplodeficiência do cromossomo 11 (deleção no 11q23.3-4).

A trombocitopenia pode ser crônica ($<50 \times 10^9/L$), apesar da sobrevivência das plaquetas ser normal (Nurden AT, et al; 2007), e está associada com um defeito qualitativo plaquetário secundária à secreção inadequada de grandes grânulos α e o sangramento é geralmente leve. (Neunert CE, et al 2007). Os grânulos α gigantes podem representar fusão granular após liberação da plaqueta. (Nurden AT, et al; 2007).

Ocasionalmente a contagem plaquetária pode aumentar rapidamente após o nascimento ou até mesmo se normalizar. (Nurden AT, et al; 2007). As plaquetas circulantes são frequentemente grandes, e algumas possuem grânulos α gigantes característicos. (Nurden AT, et al; 2007).

A medula óssea de pacientes com PTS mostra duas populações distintas de megacariócitos. Apesar da ativação e agregação plaquetárias serem normais, se as duas populações de células forem observadas separadamente fica claro que há um comprometimento na liberação do conteúdo do grânulo α naquelas células com grânulos gigantes. (Neunert CE, et al; 2007). A PTS é uma variante da síndrome de Jacobsen, uma síndrome muito mais frequentemente encontrada, em que a deleção 11q.23 pode levar a defeitos cardíacos congênitos, trigonocefalia, dismorfismos faciais, baixa estatura, retardo mental, infecções respiratórias, atraso do desenvolvimento, e mal funcionamento de múltiplos órgãos. Todos esses achados clínicos são menos freqüentes na PTS. Pancitopenia e/ou trombocitopenia também podem ser encontrados em alguns pacientes com síndrome de Jacobsen. (Nurden AT, et al; 2007 e Neunert CE, et al; 2007).

Síndrome de Quebec (Quebec Platelet Syndrome)

A síndrome de Quebec (QPS) ou Fator V de Quebec é uma doença rara autossômica dominante com aumento da expressão megacariocítica e armazenamento de ativador de plasminogênio uroquinase-like (u-PA), com contagem plaquetária normal ou reduzida. (George JN, et al; 2004 e McKay H, et al; 2004). Sua prevalência em Quebec é de 1:300.000. (Diamandis M, Paterson AD, Rommens JM, Veljkovic DK et al; 2009). O u-PA gera plasmina, causando degradação do fibrinogênio plaquetário e de outras proteínas dos grânulos α importantes para a homeostase. (George JN, et al; 2004). É caracterizada ainda pela ausência do Fator V nos grânulos α plaquetários, sendo que a concentração plasmática do Fator V permanece normal. As proteínas plaquetárias na QPS são armazenadas adequadamente; no entanto, sofrem proteólise precocemente em consequência ao aumento da concentração de plasminogênio uroquinase-like dos grânulos α e defeito na função da protrombinase. A degradação do Fator V associada a proteínas dos grânulos α como Pselectina, fibrinogênio e multimerina resulta em hemorragia. (Neunert CE, et al; 2007). A causa genética da QPS foi associada recentemente a herança de uma região do cromossomo 10 que contém o gene u-PA (PLAU). (Veljkovic DK, et al; 2009).

A QPS pode cursar com hematomas desproporcionais ao trauma, com epistaxe, que surge com uma frequência cerca de duas vezes maior nos indivíduos acometidos, hematúria, que se resolve espontaneamente sem necessidade de tratamento, e hemoartrose sendo relatada com um sintoma comum da doença. Pacientes com QPS observados em um estudo também demonstraram a ocorrência de sangramento anormal após transcorridas 24 horas da extração dentária. (McKay H, et al; 2004). Embora algumas mulheres com QPS tenham recebido terapia profilática com inibidores fibrinolíticos durante o parto, algumas tiveram parto sem complicações sem esta terapia, e nenhuma apresentou sangramento com necessidade de tratamento com inibidor fibrinolítico durante a gestação. (McKay H, et al; 2004). Diferentemente de outras doenças associadas aos grânulos α , os pacientes não tem o sangramento resolvido através da transfusão plaquetária, mas parecem responder bem aos inibidores fibrinolíticos. Estudos anteriores

mostraram uma diminuição da resposta ao estímulo com epinefrina, e estudos mais recentes tem usado a tromboelastografia para demonstrar que há um aumento da lise de coágulos pré-formados em pacientes com QPS. Mesmo assim, os resultados desses testes podem variar, e nenhum padrão uniforme foi observado. A avaliação direta das concentrações de proteínas plaquetárias pelo ELISA pode ser diagnóstica. (Neunert CE, et al; 2007). Em geral, o sangramento de indivíduos com QPS não mostrou relação com a redução da contagem plaquetária ou maior armazenamento de u-PA. No entanto, aqueles pacientes com QPS e problemas de cicatrização tem plaquetopenia significativa, e aqueles com hematúria tem aumento significativo do armazenamento de u-PA nas plaquetas. (McKay H, et al; 2004).

Trombastenia de Glanzmann

A Trombastenia de Glanzmann (GT) é uma doença autossômica recessiva hereditária, descrita pela primeira vez em 1918 como um novo tipo de púrpura em um paciente com contagem plaquetária dentro da normalidade, ausência de retração do coágulo, e tempo de sangramento prolongado. Alguns anos mais tarde esses achados foram atribuídos à deficiência de glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), um abundante receptor de superfície plaquetária sintetizado nos megacariócitos. Ocorre devido à redução importante ou mesmo ausência de agregação plaquetária em resposta a múltiplos agonistas fisiológicos pelas anormalidades na GPIIb e/ou na GPIIIa. (Kannan M, et al; 2008 e Neunert CE, et al; 2007). É causada por mutações nos genes codificadores GPIIb ou GPIIIa, que resultam em anormalidades qualitativas ou quantitativas nas proteínas de membrana plaquetárias, porém apresenta contagem plaquetária dentro da normalidade, assim como tamanho, forma e meia-vida das plaquetas. As plaquetas apresentam adesão normal ao subendotélio vascular, podem secretar o conteúdo dos grânulos e realizar as funções normais de sinalização. O defeito ocorre na agregação plaquetária (Kannan M, et al; 2008 - Castro HC, et al; 2006 e Handin RI, et al; 2005). Ocorre com maior frequência em determinadas populações étnicas com aumento da incidência de consanguinidade, como indianos, iranianos, iraquianos, árabes palestinos e jordanianos, e ciganos franceses. Homens e mulheres podem ser igualmente afetados. (Kannan M, et al; 2008 e Castro HC, et al; 2006). É classificada de acordo com a quantidade e a qualidade de glicoproteína presente.

O tipo I representa doença grave, com menos de 5% de glicoproteína normal presente.

O tipo II é um fenótipo moderado com níveis de glicoproteína atingindo 10% a 20%. Em um tipo de doença variante, os pacientes têm níveis relativamente normais de glicoproteína, porém com um aparente defeito qualitativo do receptor. (Neunert CE, et al; 2007).

O diagnóstico de GT deve ser considerado naqueles pacientes com contagem plaquetária dentro da normalidade e sem alteração na morfologia das plaquetas, mas com história de sangramento mucocutâneo significativo. A

maioria das crianças apresenta sintomas antes dos 5 anos de idade. O risco de sangramento é maior nos pacientes mais jovens e acredita-se que tal risco diminua ao longo do crescimento. Nos adultos, a maioria dos sangramentos está associada a traumas ou cirurgias. (Neunert CE, et al; 2007) Portadores da doença podem ser identificados por análise proteica através da citometria de fluxo e Western blot ou por análise genética direta. A análise proteica é um meio imediato de diagnóstico e é o meio de escolha em muitos países. No estudo de Kannan et al, foi observado que a citometria de fluxo constitui o método de maior sensibilidade quando comparado ao Western blot. (Kannan M, et al; 2008). Os pacientes com GT geralmente apresentam sangramento mucocutâneo, além de púrpuras, epistaxe, sangramento gengival e menorragia. Hemorragia gastrointestinal, hematúria e hemorragia intracraniana, embora presentes, não ocorrem com frequência. É comum que pacientes tenham sangramento significativo necessitem de hemotransfusão em algum momento da vida, sendo a aloimunização plaquetária uma séria complicação deste procedimento. Além disso, alguns pacientes podem desenvolver anticorpos contra a complexo GPIIb/IIIa, o que torna a terapia transfusional ineficaz. Estudos clínicos mostram que pacientes com GT refratários à transfusão de plaquetas podem ser tratados com fator recombinante VIIa, que pode salvar vidas e permitir a realização de intervenções cirúrgicas de emergência. (Neunert CE, et al; 2007 - Castro HC, et al; 2006 e Handin RI, et al; 2005).

Conclusão

Diagnosticar alterações congênitas plaquetárias não é fácil. As doenças adquiridas, que são relativamente comuns, devem ser cuidadosamente excluídas no processo de investigação. Uma vez estabelecido a desordem hereditária, o modo de herança é útil no diagnóstico diferencial. (Mhaweck P, et al; 2000). É importante ressaltar que muitas doenças hereditárias que cursam com trombocitopenia são falsamente diagnosticadas como púrpura trombocitopênica imunológica. (Nurden AT, et al; 2007). Deve-se lembrar que tais alterações plaquetárias são raras e a classificação destes distúrbios é uma tentativa de promover a compreensão dos transtornos e fornecer uma análise abrangente sobre as alterações plaquetárias. (Mhaweck P, et al; 2000). Como terapia, em caso de episódios de pequenos sangramentos, nenhum tratamento é necessário. No entanto, para episódios de hemorragias mais graves, a transfusão plaquetária é o tratamento de escolha. (Mhaweck P, et al; 2000).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Angiollilo DJ, Capodanno D, Goto S. **Platelet thrombin receptor antagonismo and atherothrombosis**. European Heart Journal 2010; 31:17-28.

Balduini CL, Iolascon A, Savoia A. **Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy**. Haematologica 2002; 87:860-880.

Castro HC, Ferreira BLA, Nagashima T, Schueler A, Rueff C. **Plaquetas: ainda um alvo terapêutico**. J Bras Patol Med Lab 2006; 5: 321-332.

Certain F, Barrat F, Pastural L, Deist FL, Goyo-Rivas J. **Protein truncation test of LYST reveals heterogenous mutations in patients with Chediak-Higashi syndrome**. Blood 2000; 95:979-983.

Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. **Congenital and acquired thrombocytopenia**. American Society of Hematology 2004; 390-406.

D'Andrea G, Chetta M, Margaglione M. **Inherited platelet disorders: thrombocytopenias and thrombocytopathies**. Blood Transfus 2009; 7:278-292.

Diamandis M, Paterson AD, Rommens JM, Veljkovic DK et al. **Quebec platelet disorder is linked to the urokinase plasminogen activator gene (PLAU) and increases expression of the linked allele in megakaryocytes**. Blood 2009; 113:1543-46.

Drouin A, Favier R, Massé JM, Debili N, Schmitt A. **Newly recognized cellular abnormalities in the gray platelet syndrome**. Blood 2001; 98:1382-1391.

Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P et al. **Autoimmunity in WiskottAldrich syndrome: risk, factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients**. Pediatrics 2003; 111:e622-e627.

George JN. **Quebec platelet syndrome: from de bench to the family**. Blood 2004; 104:8.

Guyton AC, Hall JE. **Fisiologia médica**. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p.394-404.

Handin RI, Kroll MH, Harrison CN. **Inherited platelet disorders**. American Society of Hematology 2005; 1:396-402.

Harris E, Wang N, Wu W, Weatherford A, Lozanne A, Cardelli J. **Dictyostelium LvsB mutants model the lysosomal defects associated with Chediak-Higashi syndrome**. Molecular Biology of the Cell 2002; 13:656-669.

Hurford MT, Sebastiano C. **Hermansky-Pudlak Syndrome: report of a case and review of the literature**. International Journal of Clinical and Experimental Pathology 2008; 1:550-554.

Jin Y, Mazza C, Christie JR, Gilianni S, Fiorini M et al. **Mutations of the WiskottAldrich syndrome protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation.** Blood 2004; 104:4010-4019

Kannan M, Ahmad F, Yadav BK, Kumar P, Jain P et al. **Carrier detection in Glanzmann Thrombasthenia.** American Society for Clinical Pathology 2008; 130:9398.

Kouklakis G, Efremidou EI, Papageorgiou MS, Pavlidou E, Manolas KJ, Liratzoupoulos N. **Complicated Crohn's-like colite, associated with HermanskyPudlak Syndrome, treated with Infliximab: a case report and a brief review of the literature.** Journal of Medical Case Reports 2007; 1-7.

Lee ACW, Poon KH, Lo WH, Wong LG. **Chronic ulcerative gastroduodenitis as a first gastrointestinal manifestation of the Hermansky-Pudlak syndrome in a 10-year-old child.** World Journal of Gastroenterology 2008;14:2939-2941.

Ma ESK, Wong CLP, Shek TWH, Hui SP. **Hematologic and genetic characterization of an MYH9-related disorder in a Chinese family.** Haematologica 2006; 91:1002-1003.

Martignetti J. Editorial, **comments and views: five (un)easy pieces: the MYH9-related giant platelet syndromes.** Haematologica 2002; 87:897-902..

McKay H, Derome F, Haq MA, Whittaker S et al. **Bleeding risks associated with inheritance of Quebec platelet disorder.** Blood 2004; 104:159-165.

Mhaweck P, Saleem A. **Inherited giant platelet disorders classification and literature review.** American Society of Clinical Pathologists 2000; 113:176-190.

Neunert CE, Journeycake JM. **Congenital platelet disorders.** Hematology/Oncology Clinics of North America 2007; 21:663-684.

Nurden AT, Nurden P. **Inherited thrombocytopenias.** Haematologica/the hematology journal 2007;92(9) 1158-1164.

Nurden P, Jandrot-Perrus M, Combrié R, Winckler J, Arocas V. **Severe deficiency of glycoprotein VI in a patient with gray platelet syndrome.** Blood 2004; 104:107-114.

Premalata C, Devil L, Madhumathi DS, Appaji L. **Chediak-Higashi syndrome masquerading as acute leukemia: the significance of lymphocyte inclusions.** J Clin Oncol 2006; 24(21):3505-7.

Pujol-Moix N, Kelley MJ, Hernandez A, Muñoz-Diaz E, Español I. **Ultrastructural analysis of granulocyte inclusions in genetically confirmed MYH9-related disorders.** Haematologica 2004; 89:330-337.

Silva A, Morais L, Rocha C, Costa E, Valente E ET al. **Trombocitopenia e ausência de rádio (Síndrome TAR) – caso clínico.** Acta Pediátrica Portuguesa 2001; 32:47-50.

Tardieu M, Lacroix C, Neven B, Bordigoni P, Basile GS. **Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for ChediakHigashi syndrome.** Blood 2005; 106: 40-42.

Veljkovic DK, Rivard GE, Diamandis M, Blavignac J et al. **Increased expression of urokinase plasminogen activator in Quebec platelet disorder is linked to megakaryocyte differentiation.** Blood 2009; 113:1535-42.

Ware J, Russel S, Ruggeri ZM. **Generation and rescue of a murine model of platelet dysfunction: The Bernard-Soulier syndrome.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2000; 97:2803-2808.

Westerberg L, Larsson M, Hardy SJ, Fernández C et al. **Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency leads to reduced B-cell adhesion, migration, and homing, and a delayed humoral immune response.** Blood 2005; 105:1144-1152.